Treat-and-Extend: otimização de desfechos no tratamento da degeneração macular relacionada à idade na forma neovascular

Treat-and-Extend: optimizing outcomes in the treatment of exudative age-related macular degeneration

José Mauricio Botto Garcia[1], Guilherme da S. Ferreira da Costa[1], David Isaac[1], Marcos Ávila[1]

1. Centro de Referência em Oftalmologia, Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO, Brasil.

PALAVRAS-CHAVE:

Inibidores da angiogênese; Degeneração macular; Edema macular.

RESUMO

A terapia com injeção intravítrea de anti-VEGF continua sendo o tratamento de primeira linha para a forma neovascular da degeneração macular relacionada à idade, pois a experiência clínica continua a refletir os resultados positivos relatados nos ensaios de registro na FDA. Embora alguns especialistas em retina continuem seguindo os protocolos de tratamento especificados nos ensaios, outros ajustaram seus esquemas para obter resultados semelhantes com menos injeções. O esquema *treat-and-extend* tem atuado como uma abordagem para manter a acuidade visual ideal no longo prazo, mantendo-se sensível aos cronogramas de tratamento muitas vezes onerosos que são necessários.

KEYWORDS:

Angiogenesis inhibitors, Macular degeneration; Macular edema.

ABSTRACT

Intravitreal anti-VEGF therapy remains the first-line treatment for neovascular age-related macular degeneration, as clinical experience continues to mirror the positive outcomes reported in the FDA registration trials. Though some retina specialists remain trailing the treatment protocols specified in the trials, others have adjusted their regimens to achieve similar results with fewer injections. Treat-and-Extend acted as an approach of maintaining optimal visual acuity over the long term, keeping sensitive to the often-burdensome treatment schedules required.

INTRODUÇÃO

A terapia com a aplicação intravítrea de medicamentos anti-fator de crescimento vascular endotelial (anti-VEGF) continua sendo o tratamento de primeira linha para a forma neovascular da degeneração macular relacionada à idade [DMRIn], representando um avanço inegável após a sua introdução, com pacientes tratados de acordo com um regime mensal fixo e com ganhos entre 6,5 e 10 letras após 2 anos de terapia[1-3].

No entanto, temos um dilema ao traduzir racionalmente os resultados de testes fundamentais para o mundo real. Apesar disso, a maioria dos especialistas em retina entende que o subtratamento é um fator importante que impede a obtenção dos melhores resultados possíveis na prática clínica. A demanda dos pacientes atualmente é a busca por planos de tratamento que proporcionem eficácia semelhante à obtida com o cronograma fixo, mas com uma abordagem que

Autor correspondente: Guilherme da S. Ferreira da Costa. E-mail: guilherme_costa_@hotmail.com

Recebido em: 29 de setembro de 2020. **Aceito em:** 14 de janeiro de 2021.
Financiamento: Declaram não haver. **Conflitos de Interesse:** Declaram não haver.

Como citar: Garcia JM, Costa GS, Isaac D, Ávila M. *Treat-and-Extend:* Otimização de desfechos no tratamento da degeneração macular relacionada à idade na forma neovascular. eOftalmo. 2021;7(2):85-91.

DOI: 10.17545/eOftalmo/2021.0013

não sobrecarregue os pacientes, incluindo menos consultas e menos injeções no longo prazo. Essa demanda estimulou a maioria dos especialistas em retina a abandonar uma dosagem mensal fixa, o que também foi uma consequência dos resultados alcançados na rotina clínica, diferentes daqueles atingidos nos ensaios clínicos.

O regime PRN (*pro re nata*), ou de tratamento conforme necessário, apresentou-se como sendo promissor, com ganhos semelhantes aos realizados com injeções mensais, mas oferecendo uma abordagem flexível e mais reativa, ao contrário do regime fixo extremamente proativo. No entanto, o regime PRN ainda traz a sobrecarga do monitoramento mensal, que pode não garantir um tratamento oportuno das recidivas, levando ao subtratamento. Para resolver o problema das necessidades não atendidas na DMRIn, estão sendo exploradas várias estratégias para reduzir a carga de tratamento.

Estratégias de tratamento em evolução

O ranibizumabe 0,5 mg (Lucentis; Genentech) foi o primeiro anti-VEGF intravítreo aprovado para o tratamento da neovascularização da coroide (NVC) secundária à DMRIn, com base em injeções mensais após uma fase inicial de carga, de acordo com os resultados dos estudos MARINA (*Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration,* Ensaio Clássico/Oculto do Anticorpo Anti-VEGF Ranibizumabe no Tratamento da Forma Neovascular da Degeneração Macular Relacionada à Idade) e ANCHOR (*Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration,* Anticorpos Anti-VEGF no Tratamento da Neovascularização Predominantemente Clássica da Coroide na Degeneração Macular Relacionada à Idade), de 2006[1,3]. O aflibercepte (Eylia; Regeneron) veio mais tarde, com os pacientes recebendo injeções bimestrais após uma dose de carga semelhante[4].

O estudo PrONTO apresentou-se como uma pilar do regime PRN, demonstrando que um regime de dosagem variável guiado por OCT poderia sustentar uma acuidade visual comparável àquelas dos ensaios de fase 3, mas com menos injeções intravítreas[1,4-7]. Embora os pacientes de ensaios clínicos rigorosamente controlados, como HARBOR e CATT, tenham alcançado ganhos de respectivamente 8,2 e 6,8 letras após 12 meses, os resultados com regimes PRN em pacientes com DMRIn na prática clínica têm sido muitas vezes decepcionantes na comparação com as evidências do mundo real, sugerindo que o resultado é menos impressionante na prática, com ganhos iniciais obtidos ainda durante a fase de carga com injeções trimestrais, mas que podem não ser mantidos de forma duradoura[8-10].

Além disso, o regime PRN pode permitir a recidiva de vazamentos angiográficos e o crescimento da NVC. Múltiplas recidivas podem levar a uma progressão adicional da doença, resultando em desfechos ruins no longo prazo. Até que novos tratamentos sejam aprovados, os dados já reunidos apoiam a ampliação dos intervalos de tratamento, de acordo com a avaliação individual da atividade da doença.

Treat-and-extend: otimizando os resultados

O protocolo *treat-and-extend* ("tratar e ampliar") envolve o tratamento mensal com anti-VEGF até que a mácula, tal como visualizada na tomografia de coerência óptica (OCT) seja considerada "seca" e com acuidade visual estável. Este conceito pressupõe a ausência de fluidos sub-retinianos ou cistos intrarretinianos. Além disso, a espessura do subcampo central (ESC) da retina, com base na OCT, não deve ser maior que 2 desvios-padrão dos parâmetros de normalidade utilizados pelos dispositivos disponíveis comercialmente. Se o paciente for considerado "seco" e mantiver a visão estável, é adequado ampliar o intervalo até a próxima injeção por um tempo predeterminado, independentemente do medicamento empregado. Embora os protocolos variem, o intervalo entre as consultas geralmente aumenta em 2 semanas, até um máximo de 12 semanas se não estiverem presentes sinais de exsudação ou fluido, e diminui em 2 semanas, até um mínimo de 4 semanas, se for detectada doença recorrente na B-scan do OCT[11-16].

Estudos comparando esses esquemas apontam que protocolos de intervalos fixos são mais eficazes que o PRN. Os protocolos PRN geralmente analisam pacientes que recebem injeções mensais até que a atividade neovascular tenha cessado ou que o médico acredite que a maior melhora possível foi atingida. Os critérios utilizados para diagnosticar a recidiva diferem entre os estudos, mas geralmente incluem: novo aparecimento ou persistência de fluido sub-retiniano ou intrarretiniano, nova hemorragia, espessamento macular de pelo menos 50 μm ou 100 μm, diminuição da visão de 5 letras no teste ETDRS e neovascularização persistente na angiofluoresceinografia. Uma

vez determinado o maior intervalo entre injeções que mantém a mácula estável, o paciente pode ser tratado repetidamente por longos períodos com razoável garantia de que não haverá ativação ou piora da doença entre as injeções[9,11-14].

O regime *treat-and-extend* tem o potencial de igualar os resultados dos tratamentos com intervalo fixo[4]. Os procedimentos correspondentes são bem conhecidos pela maioria dos especialistas em retina e esse regime tornou-se a modalidade mais popular de terapia anti-VEGF em pacientes com DMRIn, de acordo com a Sociedade Americana de Especialistas em Retina. Vários estudos, incluindo o LUCAS (*Lucentis Compared to Avastin*, Lucentis Comparado com Avastin), mostram que a abordagem *treat-and-extend* funciona tão bem quanto o esperado com um intervalo de dosagem mensal fixo. O estudo LUCAS foi o primeiro a investigar essa estratégia de tratamento com o ranibizumabe. Os pacientes (n=172) receberam injeções mensais até que não houvesse nenhum sinal de atividade presente, conforme a avaliação clínica ou de imagens de OCT. Seguiu-se então um regime *treat-and-extend* por 24 meses. Se as lesões fossem consideradas ativas (principalmente de acordo com a presença de fluido na OCT ou de hemorragia nova ou persistente), uma nova série de injeções era administrada e o intervalo até o próximo tratamento era reduzido em 2 semanas, até um mínimo de 4 semanas. Se as lesões fossem consideradas inativas, o paciente era tratado e o intervalo era aumentado em 2 semanas, até um máximo de 12 semanas. Os resultados do LUCAS demonstraram pela primeira vez que o regime *treat-and-extend* com o ranibizumabe poderia proporcionar melhorias sustentadas na acuidade visual ao longo de 2 anos, com uma mudança média a partir da condição inicial de 8,4 letras no primeiro ano e 6,6 letras no segundo, aplicando-se uma média de 8,0 injeções (tanto no primeiro quanto no segundo ano). Mais de três quartos dos especialistas em retina dos EUA seguem a estratégia empregada no LUCAS como orientação para um regime de dosagem *treat-and-extend*[10,17].

Essa estratégia adquiriu grande popularidade e posteriormente veio a incluir o ajuste de medicamentos aprovados para o tratamento da DMRIn. A posologia aprovada na Europa para o ranibizumabe foi originalmente baseada em um cronograma de tratamento personalizado, embora isso tenha evoluído na última década a partir da aprovação original de 2007, que recomendou a administração de acordo com um regime PRN. Uma atualização adicional em 2014 removeu o requisito de perda de visão e a necessidade de consultas mensais como parâmetros exigidos antes de uma nova série de tratamento. A continuidade das injeções agora é recomendada até que a acuidade visual máxima seja atingida ou que não haja sinais de atividade da doença. Nesse estágio, o monitoramento e os intervalos do tratamento devem ser determinados pelo médico com base na atividade da doença, avaliada através de parâmetros funcionais e anatômicos, sendo o mais importante as imagens de OCT. Essa flexibilidade aumentada permite uma abordagem mais proativa se for observada atividade da doença e também aumenta os intervalos entre as consultas de monitoramento[7].

Apesar de ser mais individualizado e proativo, o regime de dosagem *treat-and-extend* é variável. Em alguns estudos, o intervalo máximo é ampliado para 8 semanas e em outros para 12 semanas. Portanto, ainda faltam dados clínicos confiáveis para pacientes que se tratam por até 3 anos[17-22].

Neste contexto, os autores abordam o manejo da DMRIn através da estratégia *treat-and-extend*, com ênfase nos resultados dos ensaios clínicos mais relevantes e na experiência do mundo real, abordando também novos desenvolvimentos na dosagem individualizada para esses pacientes e concentrando-se na busca dos intervalos máximos permitidos tanto com os tratamentos já disponíveis quanto com aqueles que se revelam promissores para o futuro próximo.

Resultados mais significativos com a abordagem *treat-and-extend*

Muitos estudos, tanto prospectivos quanto retrospectivos, têm sido realizados para investigar a eficácia e segurança da abordagem *treat-and-extend* no manejo de diferentes distúrbios da retina e da coroide, especialmente a DMRIn, incluindo os dados de 1 ano de dos estudos TREND e TREX e os estudos realizados por Oubraham e Toalster, bem como os dados de 2 e de 3 anos dos estudos CANTREAT, TREX, ALTAIR e RIVAL[15-17,23-25].

O estudo TREND foi um estudo de acuidade visual de 12 meses, intervencionista, multicêntrico, prospectivo, randomizado, com avaliadores mascarados, que avaliou tanto a eficácia quanto a segurança do regime *treat-and-extend* com o ranibizumabe (n=323) em comparação com a administração desse medicamento em um esquema mensal (n=327). Após 12 meses, o objetivo primário foi atingido, demonstrando que o regime *treat-and-extend* não era

estatisticamente e clinicamente inferior a um regime mensal, administrando aproximadamente 2,5 menos injeções que este último. O ganho na melhor acuidade visual corrigida (MAVC) a partir do estado inicial foi de 6,2 letras no grupo com *treat-and-extend*, em comparação com o ganho de 8,1 letras no grupo do regime mensal (não inferioridade, p<0,001). Os pacientes de ambos os grupos apresentaram um rápido ganho inicial na MAVC, que se sustentou até o final do estudo, e 62% dos pacientes do grupo com *treat-and-extend* alcançaram um intervalo entre injeções de 8 semanas ou mais[16].

No estudo TREX, após 12 meses os pacientes do grupo com *treat-and-extend* obtiveram e mantiveram resultados visuais semelhantes com menos injeções do que aqueles tratados com dosagem mensal (10,5 contra 9,2 letras aos 12 meses, com 10,1 contra 13,0 injeções, respectivamente). Aos 24 meses, esses ganhos se sustentaram e não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento (p=0,64; 8,7 letras no grupo com *treat-and-extend* contra 10,5 letras no grupo de tratamento mensal), com menos 7 injeções e consultas clínicas ao longo de 2 anos (18,6 no grupo com *treat-and-extend* contra 25,5 no grupo de tratamento mensal)[15].

O estudo CANTREAT (Canadian Treat-*and*-Extend *Analysis Trial with Ranibizumab*, Ensaio Canadense de Análise de *Treat-and-Extend* com o Ranibizumabe) comparou o ranibizumabe em um regime *treat-and-extend* com a dosagem mensal em pacientes sem tratamento prévio (*treat-and-extend*, n=268; tratamento mensal, n=258). O desfecho primário de não inferioridade quanto à acuidade visual foi atendido com melhora média da MAVC de 8,4 letras (DP, 11,9 letras) e 6,0 letras (DP, 11,9 letras; p = 0,017), respectivamente nos regimes *treat-and-extend* e mensal, com diferença média entre os grupos de 2,38 letras (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 0,32 a 4,45 letras). Seguindo o protocolo, foi realizada uma análise secundária para testar a superioridade do número de injeções recebidas até o mês 12, mostrando significativamente menos injeções no regime *treat-and-extend* em comparação com a dosagem mensal (respectivamente, 9,4 e 11,8 injeções), com uma diferença média de −2,46 injeções (IC 95%: −2,68 a −2,23 injeções)[23].

O estudo RIVAL foi o primeiro controlado e randomizado a comparar o ranibizumabe e o aflibercepte usando um regime *treat-and-extend*. Foram observados ganhos de MAVC em ambos os grupos do estudo. Aos 24 meses, os pacientes do grupo do ranibizumabe obtiveram uma melhora média de 6,6 letras, em comparação com 4,6 letras no grupo do aflibercepte (média dos mínimos quadrados; p = 0,15). Em cada um dos grupos do estudo, proporções semelhantes de pacientes obtiveram ganhos de pelo menos 15 letras desde o início do tratamento até o mês 24 (respectivamente 25% e 19% para o ranibizumabe e o aflibercepte) e não houve diferença estatística entre os dois grupos em termos de mudança média na ESC do início para o mês 24 (p=0,23). Não foram observadas diferenças quanto à proporção de pacientes sem fluido intrarretiniano ou sub-retiniano no mês 24 (respectivamente 57% e 61% para o ranibizumabe e o aflibercepte; p=0,62)[19].

O estudo ALTAIR, realizado no Japão, foi uma análise *post hoc* de dois estudos do aflibercepte, os estudos VIEW 1 e VIEW 2. Os intervalos de tratamento foram ampliados em 2 ou 4 semanas, com 42% a 50% dos pacientes atingindo um intervalo de dosagem trimestral durante o primeiro ano de tratamento. Tanto o grupo de ampliação em 2 semanas quanto o de 4 semanas apresentaram resultados de acuidade visual semelhantes. São aguardados os dados do segundo ano[21].

Desenvolvimento de atrofia macular durante o tratamento *treat-and-extend*

Pacientes tratados em longo prazo com injeções anti-VEGF geralmente desenvolvem atrofia macular ou apresentam um aumento desta como um efeito crônico significativo durante o tratamento. A atrofia macular está presente em praticamente todos os olhos nesta fase, e sua progressão ao longo do estágio tardio da evolução desses pacientes foi associada ao declínio visual nesse período.

A questão da culpa por essa situação continua sem ser esclarecida desde a aprovação do ranibizumabe pela FDA: a atrofia macular deve ser considerada parte da história natural de uma doença crônica ou as injeções múltiplas podem desempenhar um papel importante em seu aparecimento? A função real da supressão do VEGF no desenvolvimento ou progressão da atrofia macular ainda não foi esclarecida. O estudo SEVEN-UP amplifica esses conceitos em uma coorte de pacientes de longa duração, mas os mecanismos de formação e progressão da atrofia macular em situações de DMRIn tratada continuam inconclusivos. Segundo uma hipótese, a atrofia poderia ser explicada pela progressão de uma atrofia macular subjacente, como teria ocorrido na ausência de formação de

NVC, ou talvez seja acelerada por fatores do processo neovascular. Por outro lado, o próprio anti-VEGF tem sido proposto como promovendo a atrofia macular, ao contrariar o papel do VEGF produzido fisiologicamente para a manutenção neuronal ou vascular[7].

O estudo RIVAL, anteriormente mencionado, teve como desfecho primário investigar se há diferença no desenvolvimento de atrofia macular entre o ranibizumabe e o aflibercepte ao se utilizar um regime *treat-and-extend* para tratar o olho estudado de pacientes com DMRIn, avaliando o crescimento da área de atrofia macular ao longo de 24 meses. Os principais objetivos secundários incluíram uma comparação do número de injeções e das alterações na MAVC no início do tratamento e nos meses 12 e 24. O estudo RIVAL incluiu 281 olhos sem tratamento prévio de 281 participantes com NVC ativa secundária à DMRIn, randomizando 142 pacientes para tratamento com o ranibizumabe e 139 para o aflibercepte, administrados em regimes *treat-and-extend* idênticos, com três injeções mensais iniciais e uma ampliação máxima dos intervalos de 12 semanas. Os intervalos de tratamento foram baseados na atividade da doença, definida como perda de acuidade visual de 5 ou mais letras, nova hemorragia retiniana ou presença de qualquer fluido intrarretiniano ou sub-retiniano na OCT[19]. Além do estudo RIVAL, o relatório AREDS2[16] analisou a prevalência, a incidência e as características clínicas de olhos com atrofia geográfica (AG) em pacientes com DMRIn, incluindo fatores clínicos e genéticos que afetam o aumento de tamanho. No início do estudo, 517 olhos (6,2%) de 411 participantes (9,8%) tinham AG preexistente (definida como ausência de DMRIn), sendo 33% com AG central e 67% não central; e as seguintes configurações: 36% pequena, 26% sólida focal, 24% multifocal, 9% em ferradura ou em forma de anel e 6% indeterminada. Dos demais 6530 olhos em risco, 1099 olhos (17,3%) de 883 participantes desenvolveram AG incidente sem doença neovascular prévia durante um acompanhamento médio de 4,4 anos. Após 5 anos, o índice Kaplan-Meier de AG incidente foi de 19% dos olhos. Em olhos com AG incidente, o risco de 4 anos de desenvolver DMRIn posteriormente foi de 29%. Em olhos com AG incidente não central, o risco de 4 anos de envolvimento central foi de 57%. A taxa de aumento do tamanho da GA (após uma transformação de raiz quadrada) foi semelhante em olhos com GA preexistente (0,29 mm/ano; IC 95%=0,27 a 0,30) e com AG incidente (0,28 mm/ano; IC 95%=0,27 a 0,30). A progressão da GA foi significativamente mais rápida nos casos não centrais, nos multifocais, com tamanho basal intermediário e com GA bilateral ($p<0,0001$). O aumento de tamanho foi significativamente mais rápido com os genótipos com risco ARMS2 ($p<0,0001$), sem risco C3 ($p = 0,0002$) e sem risco APOE ($p = 0,001$)[26,27].

DISCUSSÃO

Atrofia macular: Aos 24 meses do estudo RIVAL, no desfecho de eficácia primário de mudança média na raiz quadrada da área da atrofia macular desde o início do estudo até o mês 24, não houve diferença significativa entre o ranibizumabe (0,36 mm) e o aflibercepte (0,28 mm, $p=0,24$). É interessante considerar esses aumentos relatados ao longo de 2 anos à luz dos dados sobre a história natural da atrofia macular relatados no estudo AREDS2, com taxas de aumento de tamanho de 0,29 mm e 0,28 mm por ano relatadas respectivamente para atrofia preexistente e emergente[27]. Desde o início do estudo RIVAL até o mês 24, a proporção de pacientes com atrofia macular aumentou de 7 para 37% com o ranibizumabe e de 6 para 32% com o aflibercepte[19,26,27].

Certamente, é útil ter estudos como o RIVAL para dar mais detalhes sobre o risco de atrofia, especialmente porque os exames de imagem, a detecção e a quantificação da atrofia progrediram desde os resultados iniciais de estudos como o CATT, que foram baseados apenas em fotografias coloridas. Já o recente estudo RIVAL utilizou autofluorescência e outros tipos de imagem multimodal. No entanto, o estudo RIVAL mostrou que as diferentes modalidades de supressão intraocular do VEGF não parecem ter efeitos diferentes no desenvolvimento da atrofia macular, mas o papel real da supressão do VEGF na atrofia macular ainda não foi esclarecido. Isso merece um estudo mais aprofundado, especialmente à medida que agentes de ação prolongada, que suprimirão o VEGF no olho por um período mais longo, ficarem disponíveis[1,6,11].

Algumas análises dos dados do estudo AREDS2 sobre a história natural da AG fornecem dados representativos sobre a evolução e o aumento de tamanho da AG. Nesse estudo, o aumento de tamanho da AG, que foi influenciado pelas características da lesão, foi inexorável, resultando em rápida perda da visão central. As variantes genéticas associadas ao aumento mais rápido foram parcialmente distintas daquelas associadas ao risco de IG incidente. Esses achados são relevantes para novas investigações da patogênese da AG e para o planejamento de ensaios clínicos[26,27].

FLUID: Em primeiro lugar, todos os pacientes no estudo FLUID receberam tratamento anti-VEGF regular e contínuo, independentemente do seu estado quanto ao fluido intrarretiniano ou sub-retiniano. O protocolo existente não permitiu a cessação da terapia em nenhuma circunstância. Embora muitos ensaios prospectivos tenham usado algoritmos PRN, nenhum grande ensaio prospectivo realizado na era anti-VEGF interrompeu intencionalmente o tratamento para pacientes de DMRIn com fluido intrarretiniano ou sub-retiniano ativo. Em segundo lugar, análises de conjuntos de dados prospectivos anteriores sobre DMRIn identificaram o fluido sub-retiniano basal como um bom indicador prognóstico. O estudo FLUID, de 2 anos, apoia a hipótese de que algum fluido sub-retiniano subfoveal residual pode ser tolerado ao se usar uma abordagem de manejo *treat-and-extend* e uma dosagem mensal indefinida de forma contínua não é necessariamente obrigatória. Um dado crítico para a implementação clínica, no entanto, é que nesse estudo era necessário que até mesmo os olhos dos pacientes no grupo relaxado do estudo demonstrassem a resolução do fluido intrarretiniano antes da ampliação dos intervalos[7].

Por fim, vale a pena dar uma nota de advertência quanto à implementação clínica de uma abordagem relaxada no manejo clínico de pacientes com DMRIn. A maioria dos dados clínicos disponíveis indica que no mundo real, as frequências de tratamento no manejo de pacientes com DMRIn são substancialmente menores que as frequências observadas em ensaios prospectivos. Como resultado, os resultados clínicos no mundo real também são substancialmente piores que os alcançados na maioria dos ensaios prospectivos. Portanto, deve continuar sendo uma prioridade alcançar e manter uma mácula seca no manejo contínuo e de longo prazo de pacientes com DMRIn, a fim de otimizar os resultados globais dessa doença que pode levar à cegueira.

De uma perspectiva mais ampla, é razoável lidar com a DMRIn como sendo um distúrbio crônico com respostas variáveis ao tratamento e, consequentemente, resultados imprevisíveis.

REFERÊNCIAS

1. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S, ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1432-44.
2. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. 2009;116(1):57-65.e55.
3. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1419-31.
4. Gemenetzi M, Patel PJ. A systematic review of the treat and extend treatment regimen with anti-VEGF agents for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmol Ther. 2017;6(1):79-92.
5. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred practice pattern guidelines. Age-related macular degen- eration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2015. Available at www.aao.org/ppp.
6. Holz FG, Sadda SR, Staurenghi G, Lindner M, Bird AC, Blodi BA, Bottoni F, Chakravarthy U, Chew EY, Csaky K, Curcio CA, Danis R, Fleckenstein M, Freund KB, Grunwald J, Guymer R, Hoyng CB, Jaffe GJ, Liakopoulos S, Monés JM, Oishi A, Pauleikhoff D, Rosenfeld PJ, Sarraf D, Spaide RF, Tadayoni R, Tufail A, Wolf S, Schmitz-Valckenberg S, CAM group. Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration: recommendations from classification of atrophy consensus meetings. Ophthalmology. 2017;124(4):464-78.
7. Novartis. Lucentis EU Summary of Product Characteristics, 2018. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_en.pdf. Accessed June 13, 2019.
8. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. Am J Ophthalmol. 2008;145(2):239-48.
9. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A, EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. Ophthalmology. 2011;118(5):831-9.
10. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, Rubio RG, Lai P, HARBOR Stufy Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2013;120(5):1046-56.
11. CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011;364(20):1897-908.
12. Gianniou C, Dirani A, Ferrini W, Marchionno L, Decugis D, Deli A, et al. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: how to alleviate the clinical burden with maintained functional results. Eye (Lond). 2015;29(3):342-9.
13. Mantel I, Niderprim SA, Gianniou C, Deli A, Ambresin A. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. Br J Ophthalmol. 2014;98(9):1192-6.
14. Eldem BM, Muftuoglu G, Topbas S, Çakis M, Kadayifcilar S, Özmert E, Bahçecioglu H, Sahin F, Sevgi S, SALUTE study group.

A randomized trial to compare the safety and efficacy of two ranibizumab dosing regimens in a Turkish cohort of patients with choroidal neovascularization secondary to AMD. Acta Ophthalmol. 2015;93(6):e458-464.

15. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams RG, Rampakakis E, Scarino A, et al. Canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease: one-year results of the randomized Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab Study. Ophthalmology. 2019;126(6):841-8.
16. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J, TREND Study Group. Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND Study. Ophthalmology. 2018;125(1):57-65.
17. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. Ophthalmology. 2015;122(1):146-52.
18. Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Guymer RH, Hunyor AP, McAllister IL, Essex RW, Morlet N, Gillies MC, Fight Retinal Blindness Study Group. Two-year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy for neovascular age- related macular degeneration. Ophthalmology. 2015;122(6):1212-9.
19. Calvo P, Wang Y, Ferreras A, Lam WC, Devenyl R, Brent MH al. Treat and extend versus treat and observe regimens in wet age-related macular degeneration patients treated with ranibizumab: 3-year surveillance period. J Clin Exp Ophthalmol. 2014;5(1):324.
20. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, et al. Effect of ranibizumab and aflibercept on best-corrected va in treat-and-extend for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2019;137(4):372-9.
21. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, eFecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. Ophthalmology. 2010;117(11):2134-40.
22. McAllister IL, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Development of macular atrophy in patients with neovascular age-related macular degeneration (NAMD) treated with ranibizumab or aflibercept using a treat-and-extend regimen: 24-month results from the rival study, a randomised clinical trial. Data presented at Winter Euretina 2019, Prague, Czech Republic. March 2, 2019.
23. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, Abdelfattah NS, Sadda SV, TREX-AMD Study Group. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. Ophthalmology. 2015;122(12):2514-22.
24. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, Marotte D, Bouzaher I, Bonicel P, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. Retina. 2011;31(1):26-30.
25. Toalster N, Russell M, Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. Retina. 2013;33(7):1351-8.
26. Bhijesh T, Shorya A. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. Am J Ophthalmol. 2016 Feb;162:200.
27. Keenan TD, Agron E, Domalpally A, Clemons TE, van Asten F, Wong WT, Danis RG, Sadda SV, Rosenfeld PJ, Klein M, Ratnapriya R, Swaroop A, Ferris FL 3rd, Chew EY AREDS2 Research Group. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration: AREDS2 report number 16. Ophthalmology. 2018; 125(12):1913-28.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

» José Mauricio Botto Garcia
https://orcid.org/0000-0002-9799-5360
http://lattes.cnpq.br/558934455327804

» David Isaac
https://orcid.org/0000-0002-0821-2660
http://lattes.cnpq.br/5474072354473614

» Guilherme da S. Ferreira da Costa
https://orcid.org/0000-0001-5139-3666
http://lattes.cnpq.br/9872668888772635

» Marcos Ávila
https://orcid.org/0000-0002-7752-9549
http://lattes.cnpq.br/33351872975224